

Glomerulonefrite rapidamente progressiva ANCA-Positiva pauci-imune em paciente com lúpus eritematoso sistêmico

ANCA-Positive pauci-immune crescentic glomerulonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus

Autores

Percy Herrera-Añazco^{1,3}

Percy Velásquez-Castillo²

Josmel Pacheco-Mendoza³

Germán Valenzuela-Rodríguez⁴

Carmen Asato-Higa⁵

¹ Hospital Nacional 2 de Mayo, Lima, Perú.

² Universidad Nacional de Puno, Puno, Perú.

³ Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.

⁴ Centro de Investigación, Clínica Delgado, AUNA, Lima, Perú.

⁵ Laboratorios Integrados S.A, Lima, Perú.

RESUMO

A glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune apresenta-se geralmente associada a vasculite de pequenos vasos, com poucos casos associados a outras doenças imunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Apresentamos no presente artigo o caso de uma mulher de 34 anos de idade com sintomas de insuficiência renal aguda e indicação de terapia renal substitutiva, no contexto de diagnóstico clínico de LES. A biópsia renal realizada revelou que a maioria dos glomérulos apresentavam um certo grau de esclerose segmentar e sinéquias com a cápsula de Bowman. Sessenta e sete por cento dos glomérulos apresentava crescentes fibroepiteliais. Além disso, o espaço intersticial exibia infiltrado linfomononuclear moderado e fibrose discreta. Nas arteríolas, as paredes encontravam-se espessadas por esclerose subintimal. A imunofluorescência direta detectou depósitos limitados de IgM e C3 nas alças capilares e mesângio negativo para IgG, IgA e C1q. Tratamento com corticosteroides e ciclofosfamida endovenosa foi iniciado com evolução estável. A glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune associada a LES é uma patologia rara com manifestação clínica e evolução variada, sem tratamento clínico padronizado.

Palavras-chave: glomerulonefrite; lúpus eritematoso sistêmico; vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

ABSTRACT

The pauci-immune crescentic glomerulonephritis (PICGN) is generally associated with small-vessel vasculitis with a few reported cases associated with other autoimmune diseases such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE). We present the case of a female 34-year-old patient with acute kidney injury symptoms with indication for renal replacement therapy in the context of clinical SLE diagnosis. A kidney biopsy was conducted and it was found that most glomeruli showed some segmental sclerosis with synechia to the Bowman's capsule. 67% of the glomeruli had fibroepithelial crescents. Moreover, the interstitial space had a moderate lymphomononuclear infiltration and mild fibrosis. In the arterioles, there were walls thickened by subintimal sclerosis. Direct immunofluorescence detected limited IgM and C3 deposits in capillary loops and negative mesangium for IgG, IgA and C1q. A therapy using corticosteroids and intravenous cyclophosphamide was initiated with stable evolution. PICGN associated with SLE is a rare pathology with clinical presentation, varied evolution and without a standard medical treatment.

Keywords: anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; glomerulonephritis; lupus erythematosus, systemic.

INTRODUÇÃO

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma síndrome caracterizada por perda súbita de função renal associada à presença de mais de 50% dos glomérulos com crescentes epiteliais na biópsia renal.^{1,4} A variante pauci-imune é a forma mais comum da GNRP,

representando mais de 80% dos casos. A patologia é definida por ampla inflamação glomerular com pouco ou nenhum depósito imune, geralmente concomitante a vasculite associada ao ANCA.¹⁻⁶ Entretanto, a frequência das causas da GNRP depende do tipo de população incluída no estudo.⁷ Nesse tocante, segundo

Data de submissão: 26/01/2017.

Data de aprovação: 05/03/2017.

Correspondência para:

Percy Herrera-Añazco.

E-mail: silamud@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170079

um estudo conduzido em nosso ambiente com uma amostra composta principalmente de mulheres jovens, as causas mais comuns foram LES (44,4%) em primeiro lugar e vasculite (37%) em segundo.⁸

A vasculite associada à GNRP pauci-imune acomete os pequenos vasos e inclui granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica, granulomatose eosinofílica com poliangeíte ou vasculite renal.^{1,2} Cerca de 90% dos pacientes com GNRP pauci-imune apresentam níveis circulantes de anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos, o que dá origem à nomenclatura da vasculite associada ao ANCA (VAA).^{1,2}

A GNRP pauci-imune é raramente observada durante o decurso de outras doenças imunológicas como doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) ou LES.⁹ Essa última associação tem poucos casos relatados na literatura médica.⁹⁻¹⁷

Apresentamos o caso de uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico e glomerulonefrite rapidamente progressiva pauci-imune.

RELATO DE CASO

Uma mulher de 34 anos de idade de Lima, Peru, apresentava histórico de 19 anos de tuberculose pulmonar e uma sobrinha diagnosticada com doença renal crônica em hemodiálise por hipoplasia renal bilateral. Um mês antes da avaliação, a paciente vinha apresentando uma condição clínica chamada edema distal e fraqueza geral.

Uma semana antes de sua internação, o edema encontrava-se generalizado e a paciente apresentava dispneia após exercícios leves, visão embaçada, oligúria, náusea e vômitos. O exame físico revelou hipertensão arterial, anasarca e palidez mucocutânea. A paciente foi internada na urgência com sintomas de insuficiência renal aguda (creatinina sérica de 9,26 mg/dL) complicada por hipervolemia, gastropatia urêmica e hipercalemia grave. Suporte dialítico com hemodiálise convencional foi iniciado.

Fator antinuclear (FAN) positivo, complemento baixo, Coombs direto positivo, anti-MPO ANCA-positivo e proteinúria não nefrótica foram identificados em exames auxiliares anormais (Tabela 1). A ultrassonografia renal exibiu rins de tamanho normal e parênquima.

Uma biópsia renal foi realizada 20 dias após a internação e dois dias depois da conclusão de três pulsos de metilprednisolona. Na biópsia foram detectados onze glomérulos, dois dos quais totalmente

esclerosados. Os glomérulos mais viáveis apresentavam um pouco de esclerose segmentar (1+ a 3+) com sinéquias com a cápsula de Bowman e sete (64%) exibiam crescentes fibroepiteliais. Havia atrofia tubular moderada, bem como túbulos com epitélio em regeneração. Além disso, o espaço intersticial apresentava infiltrado linfomononuclear moderado e fibrose discreta. As arteríolas exibiam paredes espessadas por esclerose subintimal (Figuras 1 e 2). A imunofluorescência direta detectou depósitos limitados de IgM e C3 nas alças capilares e mesângio negativo para IgG, IgA e C1q.

A paciente recebeu metilprednisolona endovenosa (1000 mg/dia) por três dias além de ciclofosfamida endovenosa (500 mg), seguido de prednisona oral e enalapril. Na alta, a paciente continuou a fazer hemodiálise com melhora parcial da função renal quase 30 dias após o início da imunossupressão, sem contudo apresentar condições clínicas para interromper a diálise. Foi marcada uma segunda dose de ciclofosfamida.

DISCUSSÃO

A GNRP pauci-imune é a mais comum variante da GNRP e é comumente vista em casos de vasculite associada ao ANCA.¹⁻⁴ Em pacientes com LES, os casos de GNRP são normalmente do tipo II.^{3,4} Apesar de ser possível encontrar resultados de ANCA positivo em até 20% dos pacientes com LES sem vasculite,¹⁷ a sobreposição de casos de LES e vasculite é conhecida.^{18,19} Contudo, a associação entre GNRP pauci-imune e LES foi descrita apenas em relatos de caso.⁹⁻¹⁷

Casos de GNRP pauci-imune associados a outras patologias do tecido conjuntivo são muito raros. Esse fato demonstra, indiretamente, que ainda há aspectos a desvendar sobre a fisiopatologia das crescentes da glomerulonefrite. Os primeiros estudos sobre GNRP identificaram uma mistura de componentes imunológicos nas crescentes epiteliais, que variavam dependendo da fase e da gravidade da doença.³

Na GNRP pauci-imune, apesar da ausência de depósitos imunes, os mecanismos patogênicos da vasculite associada ao ANCA são mediados pelo desenvolvimento de auto-anticorpos imunes.² Contudo, apesar das várias evidências *in vitro* utilizadas para explicar o papel do MPO-ANCA, não dispomos de modelos animais convincentes para PR3-ANCA.³ Por outro lado, outros anticorpos diferentes do ANCA foram identificados em casos de glomerulonefrite pauci-imune, como o anticorpo da proteína associada à membrana

TABELA 1 EVOLUÇÃO DOS EXAMES LABORATORIAIS DO CASO RELATADO

EXAMES REALIZADOS	Dia 2	Dia 13	Dia 15
Ureia (mg/dL)	174,3	244	83,5
Creatinina (mg/dL)	9,26	17	5,9
Hemoglobina (g/dl)	6,7	5,6	6,6
pH	7,28	7,30	7,35
HCO ₃ (mMol/L)	13,2	13	20
Potássio (mEq/L)	5,7	6,5	3,8
Proteinúria 24 horas (gr)	2,6	2,5	1,1
Urinalise completa	Leucócitos 15xC, Hemácias 47xC, Proteínas ++, sangue ++		
FAN	1/160		
MPO ANCA (< 20 U/ml)	132,7		
C3 (intervalo normal: 90-180 mg/dL)	81		
Coombs direto	Positivo ++		

Figura 1. São observados dois glomérulos. O da esquerda exibe esclerose moderada e crescente fibroepitelial. O da direita apresenta esclerose segmentar; ambos estão cercados por células linfomononucleares. Atrofia tubular moderada. Espaço intersticial com infiltrado moderado de células linfomononucleares (H_E 20x).

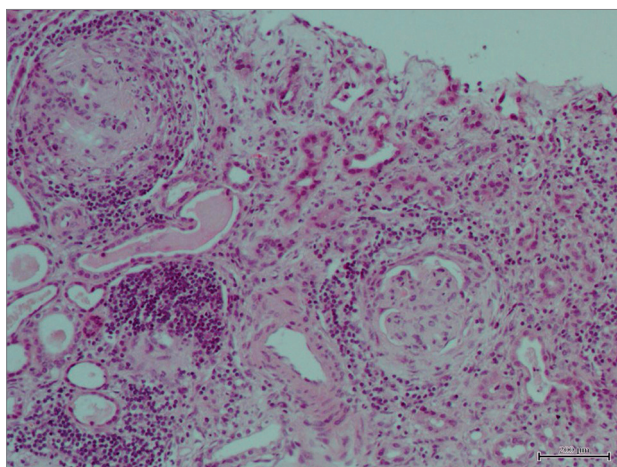
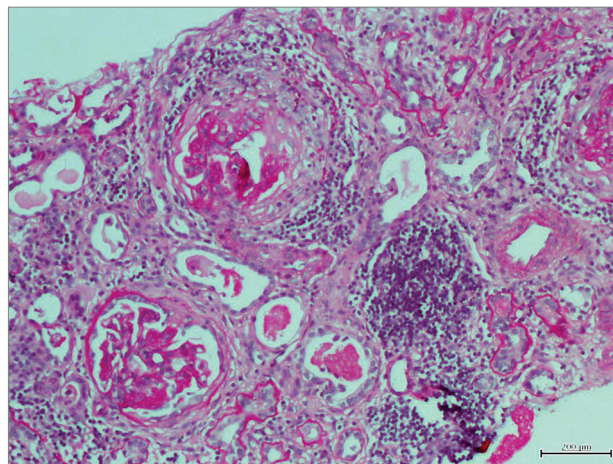


Figura 2. O glomérulo localizado na parte superior exibe esclerose segmentar e crescente fibroepitelial, enquanto o localizado na parte inferior apresenta esclerose segmentar e sinéquias com a cápsula de Bowman. Espaço intersticial com infiltrado linfomononuclear (PAS-20x).



do lisossomo 2 (LAMP-2).³ Com efeito, alguns casos de GNRP pauci-imune relatados em pacientes com LES apresentam ANCA negativo, o que pode se dever à ativação desses outros anticorpos.^{15,20,21}

As apresentações clínicas dos casos relatados na literatura médica variam. Nem todos os pacientes satisfazem todos os critérios para o diagnóstico de LES, talvez por apresentarem doença em estágio inicial.⁹ Nossa paciente satisfaz o critério SLICC para lúpus eritematoso sistêmico (acometimento renal, FAN positivo, Coombs direto positivo e complemento baixo) e apresentou escore de atividade para LES (26 pontos no SLEDAI). Com os resultados da biópsia renal

sugestivos de vasculite, foi aplicado o escore de atividade de vasculite de Birmingham que indicou doença grave (15 pontos), deflagrando o início da terapia imunossupressora.

Não há protocolo padronizado para casos de GNRP pauci-imune, e os regimes utilizados nos casos relatados são semelhantes aos utilizados em casos de nefrite lúpica proliferativa com resultados variados.⁹⁻¹⁷ Apesar de haver alternativas para os casos de GNRP, os estudos apresentam viés metodológico; portanto, conclusões definitivas não são possíveis.²² Da mesma forma, em vista do possível uso de plasmáfereze como alternativa em casos de vasculite grave,

alguns autores sugeriram que mais estudos são necessários para esclarecer o possível papel desse tratamento em casos de vasculite.²³

Em conclusão, pacientes diagnosticados com LES raramente apresentam GNRP pauci-imune. Não existe tratamento padrão, mas o uso de uma combinação de ciclofosfamida e corticosteroides é comum, com evolução variável.

REFERÊNCIAS

1. Syed R, Rehman A, Valecha G, El-Sayegh S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis: An ANCA-Associated Vasculitis. *Biomed Res Int* 2015;2015:402826. PMID: 26688808 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/402826>
2. Kambham N. Crescentic Glomerulonephritis: an update on Pauci-immune and Anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 2012;19:111-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e318248b7a1>
3. Hénique C, Papista C, Guyonnet L, Lenoir O, Tharaux PL. Update on crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 2014;36:479-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-014-0435-7>
4. Arimura Y, Muso E, Fujimoto S, Hasegawa M, Kaname S, Usui J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for rapidly progressive glomerulonephritis 2014. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:322-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-015-1218-8>
5. Quiroga B, Vega A, Rivera F, López-Gómez JM; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Crescentic glomerulonephritis: data from the Spanish Glomerulonephritis Registry. *Intern Med J* 2015;45:557-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/imj.12725>
6. Choudhury TA, Singh RG, Usha, Singh S, Singh TB, Rathore SS, et al. Clinicopathologic spectrum of crescentic glomerulonephritis: a hospital-based study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:689-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.132241>
7. Chen S, Tang Z, Xiang H, Li X, Chen H, Zhang H, et al. Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review. *Am J Kidney Dis* 2016;67:376-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.034>
8. Sánchez-Rivas F, Herrera-Añazco P, Palacios-Guillen A, Asato-Higa C, Hurtado-Arístegui A. Características clínicas e histológicas de la Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva en pacientes atendidos en un hospital general. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2013;33:140-6.
9. Yeturi S, Cronin M, Robin A, Lorna C, Rosenthal AK. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis in Connective Tissue Disease. *Case Rep Rheumatol* 2016;2016:9070487. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9070487>
10. Schwartz MM, Roberts JL, Lewis EJ. Necrotizing glomerulitis of systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1983;14:158-67. PMID: 6187657 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(83\)80245-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(83)80245-7)
11. Ferrario F, Napodano P, Giordano A, Gandini E, Boeri R, D'Amico G. Peculiar type of focal and segmental lupus glomerulitis: glomerulonephritis or vasculitis? *Contrib Nephrol* 1992;99:86-93. PMID: 1458932
12. Akhtar M, al-Dalaan A, el-Ramahi KM. Pauci-immune necrotizing lupus nephritis: report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1994;23:320-5. PMID: 8311094 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80991-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80991-7)
13. Marshall S, Dressler R, D'Agati V. Membranous lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated segmental necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1997;29:119-24. PMID: 9002540 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(97\)90018-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(97)90018-4)
14. Charney DA, Nassar G, Truong L, Nadasdy T. "Pauci-Immune" proliferative and necrotizing glomerulonephritis with thrombotic microangiopathy in patients with systemic lupus erythematosus and lupus-like syndrome. *Am J Kidney Dis* 2000;35:193-206. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70058-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70058-8)
15. Coll E, Vallés M, Torguet P, Bronsoms J, Maté G, Bernadó L, et al. Immunonegative necrotizing glomerulonephritis: an atypical case of lupus nephropathy. *Nefrologia* 2003;23:81-4. PMID: 12708380
16. Fayaz A, Pirson Y, Cosyns JP, Yango J, Lambert M. Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 2008;69:290-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.5414/CNP69290>
17. Burkhart R, Shah N, Abel M, Oliver JD 3rd, Lewin M. Pauci-Immune Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis with Membranous Lupus Nephritis, Fifteen Years after Initial Diagnosis of Secondary Membranous Nephropathy. *Case Rep Nephrol* 2015;2015:120762. PMID: 26558120 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/120762>
18. Hervier B, Hamidou M, Haroche J, Durant C, Mathian A, Amoura Z. Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int* 2012;32:3285-90.
19. Jarrot PA, Chiche L, Hervier B, Daniel L, Vuible V, Bardin N, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3748. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003748>
20. Tewari R, Badwal S, Kumar A, Subramaniam S, Nijhawan VS, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative crescentic paucimmune glomerulonephritis in a case of scleroderma with systemic lupus erythematosus overlap. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27:602-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.182439>
21. Li FC, Hwang DY, Hung CC, Chen HC. Pauci-immune lupus nephritis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2008;24:531-5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X\(09\)70012-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70012-9)
22. Greenhall GH, Salama AD. What is new in the management of rapidly progressive glomerulonephritis? *Clin Kidney J* 2015;8:143-50.
23. Clark WF, Huang SS, Walsh MW, Farah M, Hildebrand AM, Sontrop JM. Plasmapheresis for the treatment of kidney diseases. *Kidney Int* 2016;90:974-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.06.009>